

# Behandling for Charcot-Marie-Tooth sykdom



En prosjektoppgave  
ved profesjonstudiet i medisin  
Universitetet i Oslo  
Desember 2009

Eli Mette Lillevold

## Forord

Dette er en prosjektoppgave som er en del av profesjonstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo.

Bakgrunnen for valg av oppgave er en personlig interesse for gruppen pasienter som har den nevrologiske sykdommen Charcot- Marie-Tooth og et ønske om sette seg inn i de behandlingsformer som kan være til hjelp for disse pasientene.

Jeg vil rette en takk til Are Brean, overlege ved Nevrologisk avdeling, Sykehuset i Vestfold som har vært veileder for dette prosjektet.

## INNHOLSDFORTEGNELSE

Tittelside

Forord

Innholdsfortegnelse

Abstract

1.0 INTRODUKSJON	.....	s 5
1.1 Bakgrunn	.....	s 5
1.2 Problemstilling	.....	s 7
1.3 Oppgavens disposisjon	.....	s 8
2.0 METODE	.....	s 9
2.1 Valg av metode	.....	s 9
2.2 Fremgangsmåte	.....	s 9
3.0 RESULTATER	.....	s 11
4.0 DISKUSJON	.....	s 19
4.1 De enkelte studier	.....	s 19
4.1 Generell diskusjon	.....	s 23
5.0 OPPSUMMERING/KONKLUSJON	.....	s 25
Litteraturhenvisninger	.....	s 26

Forsidebilde:

Dominique Vitali

## ABSTRACT

The treatment for the neurological disease Charcot-Marie-Tooth (CMT) has for many years been symptomatic. No cure for this hereditary neuropathy has been found. This raises some questions: Do the traditional symptomatic treatments really have effect on symptoms or prognosis? Are there any new and emerging treatments for the condition? These are the questions addressed in this assignment.

Surgery as treatment was excluded from this assignment. A search of the relevant literature revealed 20 articles on the topic. Some research has been done concerning traditional treatments such as physical training, treatment with foot orthosis, and surgery for deformities. Interventional studies with physical training showed good effect in keeping up muscle strength. The use of foot orthosis had no significant effect.

Different pharmacological treatments have been tested the last 25 years. The literature search revealed articles concerning treatment with Neurotrophin-3, creatine supplements, coenzyme Q10 and gangliosides. During the last decade, treatment with ascorbic acid (vitamin C), curcumin and progesterone antagonists have been studied. The most promising results are reported from the studies on Neurotrophin-3, coenzyme Q10, curcumin and progesterone antagonists.

New treatments for CMT, that aim to correct the phenotype, are RNA and gene based. These techniques have been a part of preclinical studies during the last few years. Transgenic rats and knock-out mice are good CMT-models that give great research opportunities. The results from these preclinical studies are so far very promising, and these techniques might in the future be used as treatment for the different mutations that cause CMT.

Further research is necessary to find effective treatment for CMT, and there are multiple opportunities for future treatments of these patients.

## 1.0 INTRODUKSJON

### 1.1 Bakgrunn

Charcot-Marie-Tooths sykdom (CMT) ble først beskrevet i 1886 av franskmennene Jean-Martin Charcot (1825-1893) og hans elev Pierre Marie (1853-1940), samt engelskmannen Howard Henry Tooth (1856-1925) (Wikipedia). Tooth beskrev syndromet i sin doktorgradsavhandling ved universitetet i Cambridge samme år som Charcot og Marie publiserte sitt lignende arbeid i Frankrike. Sykdommen fikk derfor navn etter dem alle tre (Pearce). Charcot, Marie og Tooth beskrev sykdommen som en arvelig form for peroneal muskelatrofi. Senere ble det klart at CMT rammer hele det perifere nervesystem (Aarskog og Vedeler).

CMT er den vanligste sykdommen blant de hereditære nevropatiene. Prevalensen er på 40 per 100 000 (Dyck et al). Sykdommen er en sammensatt gruppe av sensoriske og motoriske nevropatier (ibid). Det finnes to hovedtyper, CMT 1 og CMT2. De følger begge som regel dominant arvegang. De gener som er identifisert og koblet til CMT, koder for proteiner med funksjoner som er viktige for myelindanning, struktur og integritet av de Schwannske cellene i nervesystemet (ibid).

CMT1 er den demyeliniserende formen. Denne rammer ca 50% av pasientene (Mellgren og Vedeler). I type 1A (80% av CMT1) er det en duplikasjon på kromosom 17. I type 1B (5-10% av CMT1) foreligger det en mutasjon lokalisert til 1q21-23. Dette gir en feil i et hovedprotein for dannelsen av myelin i perifere nerver (ibid). Ved CMT1 oppstår dysmyelinisering og hypertrofi av perifere nerver. Nerveledingshastigheten blir nedsatt langs hele nerven (Aarskog og Vedeler). CMT1 debuterer som regel før fylte 20 år og preges av atrofi i underekstremiteter og distale pareser (ibid). Gangvansker, droppfoot og hulfot er vanlig å utvikle. Nevropatiske smerter er sjeldne, men sensoriske utfall opptrer hos de fleste. Overekstremiteter kan affiseres med atrofi og kraftsvikt, men sykdommen sprer seg sakte (ibid).



Figur 1. Utvikling av hulfot ved CMT

20 – 40% av CMT-pasientene kan klassifiseres som CMT 2 (Mellgren og Vedeler). Sykdommen karakteriseres av aksonal degenerasjon og lite demyelinisering. Det er fire undergrupper, CMT 2A, 2B, 2C og 2E, med mutasjon i fire ulike gener (Grandis og Shy). Man ser bare lett nedsatt nerveledingshastighet i de perifere nerver. CMT 2C utvikles hos barn, rammer innervasjonen av respirasjonsmuskulatur og gir respirasjonsbesvær (ibid).

Tidligere ble tilstanden Dejerine-Sottas sykdom regnet som CMT 3, men den regnes nå som en alvorlig variant av CMT 1. Denne varianten gir betydelig funksjonsvikt

allerede i barnealder og er en arvelig motorisk sensorisk neuropati (Mellgren og Vedeler). Denne varianten er også kalt arvelig sensorisk motorisk neuropati III (HMSN III) (Pareyson og Marchesi).

CMT X er en X-bundet variant av sykdommen, som rammer 10-20% av CMT-pasientene. Denne varianten skyldes en mutasjon i genet for kanalproteinet connexin 32. Sykdommen ligner klinisk på CMT 1, men rammer bare menn (ibid).

I tillegg til disse typene finnes de mer sjeldne variantene av sykdommen. Dette gjelder dominant intermediær CMT (DI-CMT) som har mutasjoner i genene som utløser både CMT 1 og 2 (Pareyson og Marchesi). Pasientene får således et sykdomsforløp som er en blanding av disse sykdomsvariantene. Det finnes også rene motoriske varianter av sykdommen, som distal arvelig motorisk neuropati (dHMN) (ibid). Dersom CMT blir fulgt av pyramidal dysfunksjon kalles tilstanden arvelig sensorisk motorisk neuropati type V (HMSN V) eller CMT 5. CMT 6 eller HMSN 6 har optikusatrofi i tillegg til CMT sykdom (ibid).

CMT følger som tidligere nevnt vanligvis en dominant arvegang. Den kan også nedarves recessivt. Disse formene gir som regel en mer alvorlig sykdom enn de som nedarves dominant (Pareyson og Marchesi). Dette gjelder både den axonale varianten (CMT 2) og den demyeliniserende formen av CMT, som ved recessiv arvegang kalles CMT 4 (ibid).

CMT er altså en langsomt progredierende polyneuropati, gjerne symmetrisk. Det er hovedsaklig motoriske utfall, men klinisk undersøkelse vil også ofte påvise sensoriske utfall. Man ser typisk distal atrofi, distale pareser og sensibilitetstap, oftest i underekstremitetene. Hulfot, hammertær og arefleksi ses ofte hos CMT-pasienter.

Utredning for CMT gjøres dersom det er positiv familiehistorie for sykdommen, og det foreligger langsomt utviklende polyneuropati med symmetrisk utbredelse. Man vil forsøke å finne den kliniske fenotypen (CMT 1, 2 eller X), finne arvelighetsmønster, gjøre elektrofysiologiske undersøkelser, og eventuelt molekyllære analyser og nervebiopsi i enkelte tilfeller (Pareyson og Marchesi).

De nevrologiske karakteristika er ulike for de ulike typene CMT. Generelt kan man si at vanlige funn ved nervebiopsi av en CMT-pasient kan være manglende myelinisering av axoner, spesielt store axoner (Pareyson og Marchesi). Det er også vanlig å finne flere lag med myelin enkelte steder, såkalte løkformasjoner (ibid).

Nevrofysiologisk sett er det karakteristisk at nerveledningshastigheten ofte er sterkt redusert ved CMT1, der det er demyelinisering av de distale nervene (Aarskog og Vedeler). Nerveledningshastigheten ved CMT X er ofte nedsatt sentralt, noe man kan påvise ved undersøkelse av auditivt fremkalt hjernestammerespons (ibid).

Genetisk diagnostikk for å påvise mutasjoner (duplikasjon eller delesjon) i de aktuelle genene kan også gjøres. CMT er foreløpig koblet til ni ulike gener og over 40 ulike genloci (Herrmann). Det er også utviklet en metode der sanntid kvantitativ PCR benyttes for å påvise ulike former av arvelige neuropatier (Aarskog og Vedeler).

Differensialdiagnoser er først og fremst de ulike undergruppene av sykdommen (Pareyson og Marchesi). Det er en stor grad av overlapp i de symptomene som ses ved CMT 1 og 2. Andre differensialdiagnoser er andre hereditære nevropatier, distale myopatier, motonevronsykdommer, ikke-hereditære polynevropatier, hereditære ataxier, mitokondriesykdommer, hereditær spastisk paraparese og leukodystrofier (ibid).

Prognosen varierer for de ulike typer CMT. Felles for utviklingen er at symptomene vanligvis starter i tyveårene, og er langsomt progredierende (Pareyson og Marchesi). CMT 2 debuterer ofte senere i livet, men har et raskere sykdomsforløp. Pasienter med CMT 2 blir oftere rullestolsavhengig enn CMT 1-pasienter (ibid). Komorbiditet kan også påvirke alvorlighetsgraden av CMT. Diabetes, kjemoterapibehandling og kronisk eller akutt inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati er eksempler på dette. Slik komorbiditet kan gi et mer alvorlig sykdomsforløp eller en plutselig forverring (ibid).

Den tilgjengelige litteratur gir ikke holdepunkter for at CMT-pasienter generelt har forkortet forventet levetid.

Så langt er ingen effektiv behandling for CMT funnet (Herrmann). Tilgjengelig behandling er støttebehandling, slik som kirurgi for deformiteter og rehabilitering i form av fysioterapi (Pareyson og Marchesi). Ortoser er også brukt for å behandle feilstillinger (Refshauge).

Medikamentell behandling har de siste 25 år blitt testet i ulike forsøk (Pareyson og Marchesi). Dette gjelder særlig neurotropin-3 (Sahenk), kreatinbehandling (Chetlin et al, Smith et al) og subkutane injeksjoner med gangliosider (Bradley). Av disse er det kun behandling med neurotropin-3 som er vist å ha effekt.

Nyere behandlingsmetoder som er testet i forsøk de siste ti årene er behandling med vitamin C (askorbinsyre) (Passage et al, Burns et al) og behandling med progesteronantagonist (Sereda). Dette er to behandlingsformer som har vist lovende resultater.

Genene som er assosiert med CMT er dels gener som har ukjent biologisk funksjon, og dels gener som koder for både transkripsjonsfaktorer, enzymer og mitokondriefunksjoner (Young et al). Dette øker den patofysiologiske og kliniske kompleksiteten til tilstanden, men gir også flere innfallsvinkler for potensielle behandlingstiltak etter hvert som funksjon og sammenheng blir bedre kartlagt (ibid).

## 1.2 Problemstilling

Hvilke behandlingsformer har dokumentert effekt på symptomer eller prognose ved CMT?

Jeg ønsker i denne oppgaven å fokusere på nyere typer behandling, samt se på effekten av tradisjonelle metoder. Jeg ønsker å begrense oppgaven til å ikke studere behandling som omfatter kirurgi for feilstillinger hos CMT pasienter.

### 1.3 Oppgavens disposisjon

Etter metodedelen vil jeg i oppgavens resultatdel oppsummere data fra søkeresultatet. Her vil innholdet i hver studie kort bli omtalt og oppsummert.

Videre vil jeg i oppgavens diskusjonsdel ta for meg innholdet i studiene og sette søkelys på deres validitet og relevans for problemstillingen. Dette vil blant annet gjelde antall personer som er inkludert, deres diagnoser, om det er gjort randomisering og blinding i studier med en kontrollgruppe og hvordan effekt er målt.

Til slutt vil oppgaven ha en del der det oppsummeres og konkluderes. Her vil det bli vurdert om de studiene som er funnet og gjennomgått har brakt lys til problemstillingen, om det ut fra dette kan konkluderes med hvorvidt det finnes behandlingsformer som har dokumentert effekt på CMT og hva som trengs av ytterligere forskning innen feltet.



## 2.0 METODE

### 2.1 Valg av metode

Jeg har valgt en kvantitativ metode, fordi jeg mener at dette best kan belyse oppgavens problemstilling. Jeg valgte å gjøre et litteratursøk for å finne studier som omhandlet behandling av CMT-pasienter. Det ble søkt etter randomiserte, kontrollerte studier (heretter kalt RCT, randomised controlled trials).

### 2.2 Fremgangsmåte

Det ble utført søk i flere ulike medisinske databaser, disse var tilgjengelige via søk på internettsiden helsebiblioteket.no. Databasene som ble brukt var: Medline, EMBASE, SveMed og Cochrane.

Medline er en database som inneholder artikler fra tidsskrifter fra 70 land. Hovedfokus i denne databasen er biomedisin og klinisk medisin og den har artikler som strekker seg tilbake til 1966 (UBO). EMBASE inneholder en del av de samme tidsskriftene, men har hovedfokus på farmakologi og legemiddelforskning. Her er også artikler fra 70 land, og databasen dekker tidsrommet fra 1974 frem til i dag (ibid).

Søk i disse databasene dekker det meste av forskning verden over, inkludert skandinavisk forskning som SveMed gjør tilgjengelig. Både oppsummert forskning og enkeltartikler er inkludert i søket som er gjort. The Cochrane Collaboration publiserer arbeider med oppsummert forskning og metaanalyser (Helsebiblioteket). Databasen Cochrane inneholder mer enn 4400 systematiske oversikter og protokoller, med hovedfokus på klinisk medisin og kunnskapsbasert praksis (UBO).

En del ulike søkeord ble benyttet for først å finne mest mulig som omhandlet temaet CMT/arvelige polyneuropatier og behandling. Følgende søkeord ble brukt:

- Charcot-Marie-Tooth
- CMT
- Hereditary motor and sensory neuropathy
- Inherited neuropathy
- Peroneal muscular atrophy
- Distal spinal muscular atrophy
- Charcot-Marie-Tooth and treatment
- CMT and treatment

Søket ble avgrenset til å gjelde randomiserte kontrollerte studier, men det ble ikke gjort noen begrensning i hvilket årstall studien ble publisert. Søket ble avsluttet medio september 2009.

Dette første søket resulterte i 485 treff som kunne være aktuelle for oppgaven. Jeg gjorde deretter en grundig gjennomlesning av titler, og artiklenes abstract i de tilfeller der tittelen alene ikke ga nok opplysninger til å vurdere artikkelens relevans for oppgaven.

Alle artikler som ikke omhandlet pasienter med CMT eller hereditære polyneuropatier ble i første omgang ekskludert. Artikler som omhandlet hereditære polyneuropatier ble tatt med, men ekskludert dersom det ikke var noen pasienter med CMT diagnose i forsøksgruppen. Videre ble artikler som ikke omhandlet behandling utelatt. Behandlingsformer som omhandlet korrigerende kirurgi ble også utelatt.

Jeg ønsket å konsentrere meg om studier på mennesker fremfor forsøksdyr. Det ble i søket kun funnet tre artikler som omhandlet preklinisk forskning på forsøksdyr. Jeg valgte å inkludere disse for å få med nyere forskning og metoder i oppgaven.

Etter disse gjennomgangene var det 20 artikler som sto igjen som interessante (15 originalartikler, en metaanalyse og fire oversiktsartikler (se litteraturlisten)). Disse ble hentet inn i fulltekst og gjennomgått.

### 3.0 RESULTATER

For oversiktens skyld har jeg valgt å dele inn de ulike behandlingsformene i 11 ulike grupper. Studier som omhandler de mest tradisjonelle behandlingsformene vil bli omtalt først, før de studiene som presenterer resultater med nyere og mer eksperimentell behandling omtales.

#### 1. Fysisk trening

Dahl og Skjeldal har sett på effekt av fysisk aktivitet hos pasienter med nevromuskulære sykdommer (Dahl og Skjeldal). 21 av studiens totalt 87 pasienter hadde diagnosen CMT. Pasientene ble randomisert til to grupper. Det ble i studien undersøkt om pasientene hadde bedre effekt av veiledet fysisk trening i varmt klima (Lanzarote) enn i Norge. Det ble brukt spørreskjema og fysiske tester for å sammenligne gruppene. Det er ikke gjort cross over, det er heller ikke nevnt om de som gjorde sluttevalueringen var blindet. Forfatterne oppgir ikke hvor lenge studien varte, men de testet gruppene ved ankomst, hjemreise, etter tre måneder og seks måneder. De finner signifikant bedring hos begge gruppene både ved hjemreise og etter tre måneder, men ingen signifikant forskjell på gruppene. Det blir ikke oppgitt egne resultater for CMT gruppen.

Matjacic og Zupan studerte effekten av balansetrening i et apparat sammenlignet med tradisjonell fysikalsk behandling (Matjacic og Zupan). Apparatet er mekanisk, og av typen Balance Trainer fra tyske Medica Medizintechnik. De seksten pasientene i studien hadde alle arvelige nevropatier, det er ikke beskrevet nærmere hvilke typer. Studien varte i tolv uker, pasientene ble randomisert i to grupper. Det ble ikke gjort en cross over. Begge gruppene bedret resultatene sine i fysiske tester sammenlignet med startverdiene. Det er ikke oppgitt hvorvidt de som gjorde sluttevalueringen var blindet. Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene, enten de fikk spesialtilpasset dynamisk balansetrening i apparatet eller tradisjonell fysioterapi som tøyning, styrkeøvelser og vanlig stående balansetrening.

Chetlin et al undersøkte forskjeller mellom to grupper som gjorde styrketrening med og uten tillegg av kreatin monohydrat (Chetlin et al). Kreatin er en naturlig substans som er involvert i muskelenes energimetabolisme. Studiepopulasjonen bestod av 20 CMT-pasienter som fikk veiledet styrketrening i 12 uker, samtidig som de fikk henholdsvis kreatin eller placebo. Pasientene ble randomisert i de to gruppene, og de ble blindet for inntak av kreatin eller placebo. Det ble gjort muskelbiopsier før og etter forsøket, og disse viste ingen forskjell mellom kreatin- og placebogruppen med tanke på muskelfiberstørrelse, type og mengde energimetabolitter. Man fant likevel hos begge grupper en effekt av selve treningen, i det muskelfiber type I-diameter var økt hos begge grupper. Forfatterne oppgir ikke om de som gjorde sluttevalueringen var blindet.

Smith et al gjorde en lignende kreatinstudie der 28 CMT-pasienter utførte 12 ukers hjemmebasert styrketrening etter et program (Smith et al). Studien var randomisert og dobbeltblindet, og de to gruppene fikk tilskudd av henholdsvis kreatin eller placebo. Effekt på muskelkraft ble målt ved tiden det tok å reise seg fra en stol. Forfatterne fant

signifikant bedring hos både kreatin- og placebogruppen, det tok signifikant kortere tid for begge gruppene å reise seg etter behandlingen sammenlignet med før. I tillegg ble sammensetningen av MHC (myosin heavy chain) i gruppens muskelfibre undersøkt ved biopsi og gel-elektroforese før og etter treningsperioden. Forfatterne fant at MHC-sammensetningen i muskelfibrene endret seg hos gruppen som fikk kreatin. De fikk mindre av MHC type I og mer MHC IIa og MHC Iix. Dette funnet, sammenholdt med forbedringen i tiden det tar å reise seg fra stol, kan i følge forfatterne tyde på at kreatintilskudd sammen med styrketrening gir bedret muskelkraft.

## 2. Skinnebehandling

Refshauge et al har gjort en studie som undersøker effekten av å bruke nattskinne på fotdeformiteten mange CMT-pasienter utvikler (Refshauge et al). Dette er ofte en hulfot (pes cavus deformitet), se kapittel 1. 14 CMT 1-pasienter deltok i studien, og ble randomisert til en intervensjonsgruppe som fikk skinnebehandling og en kontrollgruppe som ikke fikk noen form for behandling. Skinnen dorsalflekterer foten og tøyser slik over tid. Behandlingen varte i tolv uker og var en cross-over studie med seks uker behandling på hvert ben. Forfatterne fant ingen signifikant forskjell mellom forsøks- og kontrollgruppen når det gjaldt styrke og bevegelsesutslag i dorsalfleksjon i ankelleddet. De som målte utfall av studien var blindet.

## 3. Askorbinsyretilskudd

Passage et al har undersøkt om askorbinsyretilskudd kan korrigere fenotypen i en musemodell av CMT type 1A (Passage et al). Bakgrunnen for dette er at forskning tyder på at CMT 1 kan være assosiert med overekspresjon av genet for proteinet PMP22 (perifert myelinprotein 22). For mye PMP22 ser ut til å hemme myelinisering av perifere nerver. Det kan se ut som om askorbinsyre sammen med cAMP binder seg til PMP22 promotor og slik hemmer overekspresjon av genet (ibid).

Forsøket ble gjort på transgene mus. Resultatene målt med fysiske tester (løp-, gange- og griptest), naturlig livslengde ble målt i tid, histologiske undersøkelser av perifere nerver ble gjort, samt måling av mengde PMP22 i Schwannske celler ved PCR teknikk.

Forfatterne fant at med tilskudd av askorbinsyre økte muskelstyrken, musenes livslengde ble normalisert og histologisk så man at perifere nerver fikk et økt antall myeliniserte axoner (25% myelinisering i placebogruppen mot 70% i intervensjonsgruppen. 95% myelinisering av axoner hos friske mus).

I tillegg så man at ved PCR av Schwannske celler fra musenes ischiasnerver var det en reduksjon på 90% av mengde PMP22 sammenlignet med kontrollmusene.

Burns et al har i en studie publisert i 2009 gjort forsøk med askorbinsyre på mennesker med CMT (Burns et al). Studien var randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert. Den hadde en varighet på 12 måneder og ble utført med en pasientgruppe på 81 barn i alderen 2-16 år. Alle disse hadde en bekreftet CMT 1A-diagnose. Test av nerveledningshastighet, nevrofysiologiske tester, krafttest, gangtest, og vurdering av livskvalitet (standardisert spørreskjema) ble gjort ved studiens start

og ved slutt etter 12 måneder. Forfatterne finner ingen signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen.

#### 4. Koenzym Q10 (vitamin Q10) tilskudd

Folkers og Simonsen ga 12 pasienter med ulike muskeldystrofier tilskudd av koenzym Q10 (vitamin Q10) (Folkers og Simonsen). Tre av disse hadde en CMT-diagnose. Kontrollgruppen var på 15 personer, her var det også tre CMT pasienter. Studien var randomisert, dobbeltblind og hadde en varighet på tre måneder. Koenzym Q10 syntetiseres naturlig i kroppen og har blant annet funksjoner i energimetabolismen, som antioksidant og i vekstkontroll. Forfatterne fant signifikant bedring av styrke og utholdenhet i intervensjonsgruppen. Dette ble målt ved observasjon av gange og løping hos forsøkspersonene.

Jeg har ikke funnet ytterligere studier som undersøker effekten av koenzym Q10.

#### 5. Behandling med progesteronantagonist (Onapristone)

Sereda et al har undersøkt effekten av progesteronantagonisten Onapristone på transgene rotter med en modell av CMT 1A (Sereda et al). Det er i følge forfatterne funnet at steroidhormoner er epigene regulatorer av genekspresjon. I kulturer av Schwannske celler blir PMP22-produksjonen stimulert av progesteron. Det er funnet en progesteronreseptor på myelinproduserende Schwannske celler, og dette kan derfor være et lovende farmakologisk mål for behandling av CMT 1A.

I forsøket ble levende transgene rotter behandlet med henholdsvis progesteronantagonist og placebo. Studien pågikk i 7 uker, den var randomisert og undersøkernes var blindet. De fant en forbedring av CMT-fenotypen i form av en signifikant forsinkelse i sykdomsprogressjonen hos intervensjonsgruppen, sammenlignet med de ubehandlede transgene rottene. Det ble også etter disseksjon sett på isciasnervenes histologi, og det ble funnet en signifikant økning i antall myeliniserte axoner hos intervensjonsgruppen.

Forfatterne av studien brukte også rottenes Schwannske celler til å lage tre kulturer; en med tilsatt progesteron, den andre tilsatt progesteronantagonist (Onapristone) og den tredje med placebo.

I kulturen med progesteron fant man ved PCR-teknikk en økning på om lag 30% i PMP 22 mRNA. Til sammenligning var det i kulturen med progesteronantagonist 15% mindre PMP 22 mRNA enn i placebokulturen.

#### 6. Behandling med 3,4 diaminopyridin

Russel et al har undersøkt effekten av 3,4 diaminopyridin på 34 pasienter med demyeliniserende neuropatier (Russel et al). Deltakerne ble ikke delt inn i diagnoser ut over dette, så det er ikke opplyst om noen hadde diagnosen CMT. Studien er en randomisert, dobbeltblindet cross over-studie. Varigheten var først fire dager, så en nøytral periode på fem dager uten behandling. Deretter fire dager med cross over-behandling. Medikamentets effekt er i følge artikkelforfatterne å bedre

nerveledningshastigheten ved å blokkere raske kaliumkanaler i axonets cellemembran. Demyelinisering av axonet gjør at raske kaliumkanaler eksponeres fritt, noe som holder membranpotensialet nær natriums likevektspotensial. Dette vanskeliggjør utløsning av aksjonspotensialer i axonet og gir nedsatt nerveledningshastighet.

Medikamentet 3,4 diaminopyridin vil kunne blokkere disse raske kaliumkanalene og derigjennom bedre nerveledningshastigheten. Medikamentet har og en gunstig effekt ved å øke frigjøringen av acetylcholin i den nevromuskulære overgangen. I denne studien med 34 pasienter fant de tross høye doser av medikamentet ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen. Resultatene ble målt med testing av muskelkraft samt elektrofysiologiske og sensoriske tester.

### 7. Neurotropin-3 behandling

Sahenk et al gjorde en studie av tilskudd med neurotropin-3 (NT-3). Studien var en randomisert, dobbelt blind placebokontrollert studie som ble gjort på CMT 1A musmodeller (Sahenk et al). NT-3 er en autokrin substans i Schwannske celler som påvirker cellenes livsløp. 8 mus ble inkludert i studien, fire fikk NT-3 injeksjoner, fire fikk placebo. Det ble gitt tre injeksjoner i uken i seks måneder.

For å måle resultatene ble det gjort nervebiopsier, fysiske tester og elektrofysiologiske målinger. I alle tester kom intervensjonsgruppen signifikant bedre ut enn placebogruppen. I nervebiopsiene fant man regenerasjon av myelin i gruppen som ble behandlet med NT-3.

### 8. Gangliosidbehandling

I Bradley et als oversiktsartikkel refereres tre ulike studier. Alle tre gikk over tolv måneder og sammenlignet effekten av behandling med gangliosider og placebo (Bradley et al). Gangliosider er glykosphingolipider som primært finnes i sentralnervesystemets ganglionceller og spiller en viktig rolle i cellulære signalsystemer (Lippincott).

Alle tre studiene var randomiserte og dobbeltblinde. De 76 pasientene i studiene hadde ulike kroniske neuromuskulære sykdommer, 30 av dem var CMT pasienter.

Effekt ble målt ved undersøkelse månedlig; motoriske, sensoriske og neuromuskulære tester ble benyttet. Testene som ble brukt var standardiserte motoriske tester samt elektrofysiologiske undersøkelser. Forfatterne fant bedring i begge gruppene, men ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Disse resultatene gjaldt også CMT-pasientene.

### 9. Behandling med tyrotropin-frigjørende hormon (TRH)

Congia et al har gjort en studie med 30 pasienter med kroniske neuromuskulære sykdommer, 4 av disse hadde en CMT-diagnose (Congia et al). I følge forfatterne har tidligere studier vist at TRH har bremset utviklingen av muskelsvakhet og spastisitet hos pasienter med amyotrofisk lateral sclerose (ALS). De ønsket her å prøve ut dette i en ny studie, samt se på om pasienter med andre nevrologiske sykdommer kunne ha

effekt av TRH. Pasientene ble randomisert til to grupper, der den ene gruppen en gang om dagen i 14 dager fikk en bestemt dose TRH intravenøst, for så i 14 dager å få placebo. Den andre gruppen fikk da dette i omvendt rekkefølge (cross over-design). Deltakerne ble underveis gjentatte ganger undersøkt av nevrolog for å vurdere effekt. Forfatterne fant en gunstig effekt for ALS-pasientene men de fant ingen signifikant bedring hos de andre diagnosegruppene, inkludert CMT-pasientene. Det bør dog bemerkes at antallet CMT-pasienter var lite (n=4).

## 10. Curcuminbehandling

I Hermanns oversiktsartikkel over ulike behandlingsformer for CMT nevnes en behandlingsform som har vært under preklinisk testing (Hermann). Dette er behandling med curcumin, et urteekstrakt fra planten gulkemeie i ingefærfamilien. Curcumin har vist seg å blant annet ha modulerende effekt på feilfoldede proteiner in vitro og i tidligere dyrestudier. Hermann refererer et preklinisk forsøk der mus med PMP22 mutasjoner, lik dem hos CMT-pasienter, blir behandlet med curcumin. Det er ikke beskrevet nærmere noen metode eller hvilke effektmål som ble brukt i studien. Resultatene Hermann refererer til var at de fant apoptose av mutant PMP22. Han sier at det er uklart akkurat hvordan curcumin var aktivt i disse modellene og ga denne effekten. I denne studien fant de at effekten av curcumin på mutant PMP22 var god når nyfødte mus ble behandlet. Effekten av curcumin uteble ved behandling av voksne mus.

## 11. RNA og genbaserte terapier

Hermanns oversiktsartikkel om CMT-behandling omtaler RNA og genbaserte terapier som fremtidige terapeutiske strategier (Hermann). Han nevner ulike mulige innfallsvinkler for slik terapi:

- RNA interferens, som er en naturlig endogen prosess der små RNA-strenger (short interfering RNA, RNAi) angriper uønskede homologe mRNA-sekvenser og ødelegger for transkripsjonen av dem. Det blir da ikke laget noe genprodukt av dette mRNA, dette kunne hos CMT pasienter teoretisk sett hindret produksjon av mutante proteiner. Eksogen viralbasert eller ikke-viralbasert RNAi har vært brukt til å angripe mutante alleler i genomet for å hindre uønsket proteinproduksjon fra disse.
- Antisense oligonukleotider (ASO) er korte entrådede RNA/DNA sekvenser som binder seg til uønsket mRNA for å hindre translasjon eller gi degradering av dem. De vil på denne måten hindre at det lages proteiner fra disse mRNA. Det eksisterer i dag ett ASO-medikament, Fomivirsen, som brukes til behandling av cytomegalovirus retinit.
- Deoxiribozymmer (katalytisk DNA eller DNAzymer) er deoksynukleotid sekvenser som binder seg til mål-mRNA og katalyserer nedbrytning av disse sekvensene.

- RNA trans-spleising muliggjør reparasjon av defekt mRNA. Dette foregår naturlig og spontant i kroppens celler. Dette kan tenkes å bli brukt terapeutisk ved at spleisosom- eller ribosom-basert terapeutisk transspleising brukes til å fjerne mutante sekvenser i pre-mRNA og erstatte dem med eksogent konstruerte sekvenser. Dette muliggjør produksjon av korrigert modent mRNA som igjen vil gi produksjon av normale proteiner.
- Nedregulering av PMP22 promotor sekvenser. I følge Hermann er det funnet to promotorer for PMP22 genet, P1 og P2. P1 har pekt seg ut som mest interessant og det er utviklet en teknikk for å lage triplex-formende oligonukleotider som binder seg til P1 og konkurrerer ut endogene agens. Dette vil hos CMT pasienter kunne gi mindre eller ingen produksjon av mutant PMP22.

For oversiktens skyld er resultatene av de enkelte studier oppsummert i tabell 1.



<b>Tiltak</b>	<b>Studie</b>	<b>Studiedesign</b>	<b>Deltakere</b>	<b>Resultat</b>
Fysisk aktivitet i kjølig vs varmt klima	Dahl, Skjeldal (2004)	Randomisert	87 pas, hvorav 21 CMT	Ingen effekt av klima
Balansetrening på apparat vs tradisjonell	Matjacic, Zupan (2006)	12 uker, randomisert	16 pas med hereditære neuropatier	Ingen effekt av apparatetrening
Styrketrening med vs uten kreatinsupplemet	Chetlin et al (2004)	12 uker, randomisert, blind	20 CMT pasienter	Ingen effekt av kreatin
Styrketrening med vs uten kreatinsupplemet	Smith et al (2006)	12 uker, randomisert, dobbelt blind	28 CMT pasienter	Fant effekt av kreatin
Skinnebehandling	Refshauge et al (2006)	12 uker, randomisert, dobbelt blind, cross over	14 CMT pasienter	Ingen effekt av skinne
Askorbinsyre tilskudd Preklinisk studie	Passage et al (2004)	Preklinisk	Forsøksdyr	God effekt av askorbinsyre
Askorbinsyre tilskudd Klinisk studie	Burns et al (2009)	12 måneder, randomisert, dobbelt blind	81 CMT pasienter	Ingen effekt av askorbinsyre
Koenzym Q10 tilskudd	Folkers og Simonsen (1995)	3 måneder, randomisert, dobbelt blind	27 pas, hvorav 3 CMT	Fant effekt av koenzym Q10
Progesteron antagonist tilskudd	Sereda et al (2003)	Preklinisk	Forsøksdyr	Fant effekt av progesteron antagonist
3,4 diaminopyridin tilskudd	Russel et al (1995)	13 dager, randomisert, dobbelt blind, cross over	34 pas med demyelinerende polyneuropatier	Ingen effekt av 3,4 diaminopyridin
NT-3 tilskudd	Sahenk et al (2005)	6 måneder, randomisert, dobbelt blind	Forsøksdyr	Fant effekt av NT-3
Gangliosid tilskudd	Bradley et al (1988)	3 studier, alle over 3 måneder, randomiserte, dobbelt blinde	76 pas, hvorav 30 CMT	Ingen effekt av gangliosider
TRH tilskudd	Congia et al (1991)	28 dager, randomisert, cross over	30 pas, hvorav 4 CMT	Ingen effekt av TRH

Curcumin tilskudd	Hermann (2008)	Ikke beskrevet	Forsøksdyr	Effekt av curcumin på nyfødte mus
RNA og genbasert terapi	Ingen studier gjort	Ingen studier gjort	Ingen studier gjort	Ingen resultater så langt

Tabell 1. Oversikt over inkluderte studier

## 4.0 DISKUSJON

### 4.1. De enkelte studier

#### 1. Fysisk trening

Resultatene man fant her var at CMT-pasienter hadde god effekt av fysisk trening (Dahl og Skjeldal, Matjacic og Zupan). De samme forfatterne viste at trening i varmt klima eller på spesialtilpasset balanseapparat ikke ga noen tilleggseffekter. Disse studiene var ikke blindstudier, dette ville ikke være mulig. Når man skal teste behandlingseffekt, og behandlingen er fysisk trening, vil man ikke kunne holde skjult for forsøksperson og eventuelt behandler hvilken gruppe de er randomisert til. De som gjorde sluttevalueringen kunne vært blindet for hvilken behandling forsøkspersonene hadde gjennomgått, men det er ikke oppgitt at dette er gjort i studiene til hverken Dahl og Skjeldal eller Matjacic og Zupan. Styrken i disse studiene er at det ble benyttet standardiserte målemetoder, henholdsvis standardiserte spørreskjema, visuell analog skala (VAS), Life Satisfaction Scale og Berg Balance Scale/Up&go test. Dahl og Skjeldal har en styrke i at de har inkludert 87 deltakere mens Matjacic og Zupans studie har en svakhet i det lave antall deltakere på bare 16.

Når det gjelder fysisk trening supplert av kreatinbehandling gjorde Chetlin et al en blindstudie og Smith et al en dobbelblind studie, noe som styrker studiene. Med henholdsvis 20 og 28 CMT pasienter har ikke studiene noen stor størrelse. Chetlin et al fant ingen signifikant forskjell på intervensjons- og kontrollgruppen. Det var heller ingen signifikante forskjeller mellom intervensjons- og placebogruppen hos Smith et al, begge grupper får en bedret muskelkraft målt i tid det tar å reise seg fra en stol. Denne målemetoden kunne med fordel vært mer standardisert og gjør studiens validitet mer usikker. Smith et al hadde videre funn ved muskelbiopsi der de fant en endret MHC sammensetning hos gruppen som fikk kreatin. Sammenholder man dette med funnene av bedret muskelkraft kan det tyde på at kreatinbehandling har en gunstig effekt på muskelkraft hos CMT-pasienter.

#### 2. Skinnebehandling

Tradisjonell skinnebehandling hadde ingen verdi med tanke på å øke bevegelsesutslag og styrke i ankelledet (Refshauge). Kun 14 pasienter deltok i studien, så heller ikke dette er en stor studie. I denne studien var ikke deltakerne blindet, men det som styrker studien er at de som til slutt målte styrke og bevegelsesutslag var blindet. Varigheten på tolv uker og cross over-designet øker denne studiens reliabilitet.

#### 3. Askorbinsyrebehandling

Passage et al har gjort en preklinisk studie på en musemodell av CMT 1A. Målemetodene for å undersøke effekten av askorbinsyrebehandling er nøyaktige, standardiserte fysiske tester, samt biopsier med påfølgende undersøkelse histologisk og PCR.

Studien viste lovende resultater, forfatterne fant en korrigering av fenotypen ved CMT, et økt antall myeliniserte axoner i nervus ischiadicus, forsinkelse i forventet sykdomsprogresjon, bedring av muskelkraft og forlenget levetid. De fant og en nedgang i mengde PMP22 i musenes Schwannske celler. Askorbinsyretilskudd viste lovende resultater for mus med CMT 1. Denne studien ble gjort i 2004. Neste skritt ville være kliniske forsøk der man kan se effekt av disse behandlingene på mennesker. Først i 2009 ble en slik studie publisert av Burns et al.

Passage et al nevner også at det må forskes videre på metabolisme av askorbinsyre i ulike organer, det ble under forsøkene påvist høye konsentrasjoner i hjernevev sammenlignet med konsentrasjonen i blod. Forfatterne uttrykker også en usikkerhet om hva som vil være gunstig dosering.

Burns et al publiserte en klinisk studie i 2009 som fulgte opp Passage et al sine positive resultater når det gjaldt behandling med askorbinsyre. Studien hadde en god design, den var randomisert, dobbelt blind og placebokontrollert. Varigheten på 12 måneder var relativt lang, og pasientgruppen på 81 barn ga studien en bedre størrelse enn mange andre studier som blir referert her. Forsøkspersonene var i alderen 2-16 år, dette reiser et spørsmål om forfatterne hadde fått samme resultater om de hadde brukt voksne forsøkspersoner. Barn fra 2-16 år har en større variasjon i kroppsmasse enn det en gruppe voksne vanligvis vil ha. Dette kan gi store forskjeller i riktig dosering og resultatene kan ha blitt påvirket av dette. Alle deltagerne hadde en bekreftet CMT 1A-diagnose, noe som styrker relevansen for denne oppgaven. Testene som ble utført for å måle effekt var standardiserte og gjør resultatene etterprøvbare.

På tross av Passage et al sine lovende resultater rundt askorbinsyre i dyreforsøk finner Burns et al ingen signifikant forskjell mellom intervensjons- og kontrollgruppen i sin kliniske studie.

Det ble i litteratursøket funnet en publikasjon av startverdier hos CMT pasienter som er med i et forsøk med askorbinsyre, publisert av Pareyson et al. Dette er en stor studie med 222 deltakere. Resultatene er enda ikke publisert, men denne studien kan muligens gi mer informasjon om behandlingseffekt av askorbinsyre på mennesker, med en stor styrke i antall deltakere.

#### 4. Koenzym Q10 (vitamin Q10) tilskudd

Folkers og Simonsen sin studie fra 1995 publiserte resultater som i dag har begynt å bli gamle. Studien inkluderte 27 personer, kun tre av disse med CMT-diagnose. Dette var en liten studie og relevansen for behandling av CMT er liten med kun tre pasienter inkludert. Studien var randomisert og dobbelt blind, noe som styrker resultatenes verdi. Forfatternes valg av målemetode for å se på effekt var her kun klinisk observasjon av pasientene i ulike fysiske aktiviteter. Folkers og Simonsen baserte sine resultater på dette samt pasientenes egne utsagn om hvordan de følte seg fysisk. Dette gir resultater som er vanskelig å sammenligne og etterprøve, mer standardiserte målemetoder ville vært gunstigere for å mer nøyaktig kunne måle effekt av behandlingen med koenzym Q10.

Studien viste resultater som kan peke mot en gunstig effekt av koenzym Q10 tilskudd. Likevel må man sette disse resultatene i tvil basert på studiens størrelse og design med ustandardiserte, subjektive metoder som effektmål.

#### 5. Behandling med progesteronantagonist

Behandling med progesteronantagonist viste i studien til Sereda et al lovende resultater. Dette var en preklinisk studie gjort med transgene rotter og det kan diskuteres hvorvidt resultatene vil være de samme i kliniske studier. Forsøket viste seg å korrigere fenotypen ved CMT, øke antall myeliniserte axoner i nervus ischiadicus, forsinke forventet sykdomsprogresjon, bedre muskelkraft og forlenge levetid.

Studien har god validitet med tanke på de effektmål som er gjort, kvantifisering av mRNA med PCR, telling av myeliniserte axoner ved histologiske undersøkelser samt standardiserte motoriske tester av rottene.

Forfatterne stiller spørsmålsteget med hva som er gunstig dosering av progesteronantagonist og påpeker at videre forskning må klarlegge dette videre. Denne studien er gjort i 2003, jeg har ikke funnet nyere prekliniske eller kliniske studier som bygger videre på Sereda et al sine resultater. Overføringsverdien til mennesker er derfor foreløpig høyst usikker.

#### 6. Behandling med 3,4 diaminopyridin

Resultatene i denne studien ble målt med testing av muskelkraft samt elektrofysiologiske og sensoriske tester. Dette er standardiserte tester med god etterprøvbarhet. Studien har og en styrke i at den er en randomisert, dobbel blind og cross over-studie. Antall deltakere var kun 34, noe som svekker studiens reliabilitet.

Forfatterne fant ingen signifikant bedring hos sine intervensjonsgrupper. Dette kan være en årsak til at det ikke er gjort noen nyere forskning på denne typen behandling, selv om studien til Russel et al fra 1995 begynner å bli en gammel studie. Det kunne være ønskelig med nyere studier som ser på effekt av denne behandlingsformen.

#### 7. Neurotropin-3 behandling

Studien er en randomisert, dobbelt blind placebokontrollert studie som ble gjort på mus med en modell av CMT. For å måle resultatene ble det gjort nervebiopsier, fysiske tester og elektrofysiologiske målinger. Dette er design og tester som gir studien god reliabilitet og validitet. I alle tester kom intervensjonsgruppen signifikant bedre ut enn placebogruppen.

De gode resultatene i denne prekliniske studien fra 2005 har ikke blitt fulgt opp med kliniske forsøk så langt jeg har klart å finne ut.

## 8. Gangliosidbehandling

Denne oversiktsartikkelen refererer tre ulike studier. Alle de tre studiene er randomiserte og dobbelt blinde. 76 pasienter var inkludert, noe som gir studien en god styrke sammenlignet med flere av de andre som er referert her. Ulempen med tanke på CMT var at kun 30 pasienter hadde denne diagnosen.

Testene som ble brukt var standardiserte. Dette gir studiene god validitet. Forfatterne fant bedring i begge behandlingsgruppene men ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Disse resultatene gjaldt også CMT-pasientene.

Denne artikkelen fra 1988 er den eldste som er referert her. Det er ikke funnet nyere studier.

I disse blindstudiene fikk man en placeboeffekt. Begge gruppene fikk bedre resultater, men det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og placebogruppen.

## 9. Behandling med tyrotropinfrigjørende hormon (TRH)

I denne studien deltok 30 pasienter med kroniske nevromuskulære sykdommer, 4 av disse hadde en CMT-diagnose. Studien var randomisert men det er ikke oppgitt om dette var en blindet studie. Forfatterne fant en gunstig effekt for ALS-pasientene men de fant ingen signifikant bedring hos de andre diagnosegruppene, inkludert CMT-pasientene.

Med tanke på CMT-behandling er dette en studie med liten validitet fordi bare fire pasienter er inkludert. Pasientene ble undersøkt av nevrolog før og etter behandling. Reliabiliteten i studien er derfor ikke særlig stor, effektmålet er lite etterprøvbart.

Studien ble gjort i 1990, resultatene er i dag relativt gamle. Det er ikke funnet nyere studier som undersøker effekt av TRH på andre grupper enn ALS-pasienter.

## 10. Curcuminbehandling

Studien der curcuminbehandling ble undersøkt var en preklinisk studie. Det er ikke oppgitt av Hermann hvordan curcumin ble administrert, om studien hadde en kontrollgruppe og om det eventuelt ble gjort en cross-over. Effektmålet er heller ikke oppgitt.

Siden dette er en preklinisk studie vil det være usikkert hvilken effekt curcumin har på mennesker med CMT. At effekten var god på nyfødte mus, men uteble hos de voksne, gir en usikkerhet om verdien av slik behandling hos CMT-pasienter, siden diagnosen som regel ikke blir gitt før i voksen alder (se 1.0 Innledning). Likevel er resultatene i studien positive og bør følges opp i kliniske studier for å se hvilken effekt curcumin kan ha for behandling av CMT-pasienter.

## 11. RNA og genbaserte terapier

Dette er i følge Hermanns oversiktsartikkel fremtidige terapeutiske muligheter. De er i følge ham ikke testet ut i verken prekliniske eller kliniske forsøk.

Med alle muligheter som ligger i slik terapi vil dette være et viktig område for forskning på CMT-behandling fremover. Genteknologi som har gitt transgene rotter og knock-out mus gir gode CMT-modeller og et godt grunnlag for videre testing.

Som omtalt i oppgavens innledning er CMT-pasienter en sammensatt pasientgruppe med mange ulike genmutasjoner. CMT1A-pasienter har alle den samme mutasjonen, og dette gjør at mye forskning har blitt gjort rundt nettopp denne sykdomsvarianten (Hermann). Utfordringen er å finne en terapiform for CMT som kan komme alle pasientene til gode, uansett mutasjon (ibid).

De ulike angrepspunktene for RNA og genbaserte terapier som er nevnt i resultatdelen har en del fordeler og ulemper. I følge Hermann er utfordringene rundt disse teknikkene generelt sett kostbarhet, at det er barrierer for å administrere dem i kroppen frem til målcellene og at det er store muligheter for uønskede effekter på annet vev enn det som er målet.

CMT er, som nevnt i innledningen, en sykdom som ofte har en langsom progresjon over flere år. Dersom man har en beskjedne behandlingseffekt på sykdomsprogresjon vil det kreve studier som går over flere år, eller et stort antall inkluderte pasienter, for å detektere dette. Hermann nevner også dette aspektet i CMT-forskningen, at lange behandlingsforsøk for å finne små effekter som har klinisk betydning vil være nødvendig.

Til slutt vil jeg nevne det etiske aspektet når det kommer til RNA og genbaserte terapier. I følge Hermann vil det være nødvendig med genetisk testing tidlig i livet for å gi terapeutisk intervensjon i tide for å få god effekt. Slik presymptomatisk genetisk testing er etisk omstridt, kostbar for samfunnet og vil teoretisk sett kunne gi feil genetisk merking av individer som vil eller ikke vil utvikle alvorlige sykdommer flere år senere.

### 4.2 Generell diskusjon

Når det gjelder studiene som ble referert i resultatdelen var alle disse randomiserte, kontrollerte studier. Dette gjør at flere feilkilder faller bort. Ikke alle studiene var blindstudier, de fire som omhandler fysisk trening ville ikke ha mulighet til å holde skjult for pasientene om de er i intervensjons- eller kontrollgruppen. Dette muliggjør en skjevhet i studienes resultater, at forventningen om effekt av intervensjon kan gjøre at denne gruppen får bedre sluttresultater enn kontrollgruppen (placeboeffekt).

Folkers og Simonsen har brukt ustandardiserte målemetoder som klinisk observasjon og pasientenes egne utsagn. I de andre studiene det er referert til i oppgaven er det brukt mer standardiserte målemetoder. Dette er blant annet Neurologic Disability Score (NDS) (Russel et al 1995), Mayo Clinic Neuropathy Impairment Score (NIS)

(Sahenk et al 2005), Berg Balance Scale (Matjacic og Zupan 2006), bevegelsesutslag målt i grader (Refshauge et al 2006), histologiske undersøkelser/analyse av PCR (Smith et al 2006, Sereda et al 2003, Passage et al 2004). Ulike standardiserte spørreskjemaer slik som visuell analog skala (VAS) og Life Satisfaction Scale brukt av Dahl og Skjeldal 2004 vil også gi mer nøyaktige resultater med større grad av etterprøvbarhet samt muligheter for sammenligning med andre studier, for eksempel i metaanalyser.

For å belyse problemstillingen på en grundig måte har søket vært rettet mot hele gruppen av CMT-pasienter. Det har likevel kun vært mulig å finne forskning som dreier seg om pasienter med CMT type 1, og da fortrinnsvis CMT type 1A. Deler av forklaringen kan nok blant annet ligge i de transgene mus og rotter man har lyktes med å få frem med nettopp denne typen demyeliniserende CMT. Dette muliggjør preklinisk forskning som kan gagne CMT-pasienter og kanskje gi muligheter for forskning i økt grad på andre typer CMT. Likevel er det slik at da CMT 2 rammer 20-40% av pasientene og CMT 1 rammer om lag 50%, er det naturlig å sette spørsmålsteget ved at det nesten utelukkende forskes på den demyeliniserende typen, og svært lite på den aksonale CMT 2.

Fremtidige behandlingsmetoder basert på genteknologi gir muligheter for behandling som kan ha effekt på flere ulike genmutasjoner og gjør denne typen forskning viktig for alle CMT-pasienter.

Likevel er det viktig å drive forskning som undersøker effekt av behandling som er tradisjonell. Som vi ser av studien med skinnebehandling (Refshauge 2006) er det ikke sikkert at behandling som her vært benyttet i mange år allikevel har gunstig effekt.



## 6.0 OPPSUMMERING/KONKLUSJON

Behandling for CMT er sett i et historisk perspektiv i ferd med å gå inn i en ny fase. Tradisjonelle metoder er basert på symptomatisk behandling og erstattes nå i større grad av nyere metoder som retter seg mot årsakene til sykdommen. Forskning har klarlagt mange av de patofysiologiske mekanismer som ligger bak CMT, og genmutasjoner som gir denne sykdommen er fremdeles et felt det jobbes med. CMT er en diagnose med mange undergrupper og mange ulike genmutasjoner. Dette vanskeliggjør behandlingen og gir utfordringer for å finne terapeutiske metoder som kan hjelpe flere med ulike typer CMT.

I denne oppgaven har jeg funnet at de behandlingsmetoder for CMT som gir mest lovende resultater er, i tillegg til tradisjonell styrketrening, behandling med koenzym Q10, progesteronantagonist, neurotropin-3 og curcumin. Studien som undersøkte effekten av koenzym Q10 hadde svært få CMT-pasienter og usikre effektmål. Studiene der effekten av progesteronantagonist, neurotropin-3 og curcumin ble undersøkt var prekliniske studier. Det vil for alle disse behandlingsformene være behov for flere kliniske studier for å kunne si mer om behandlingseffekt for CMT-pasienter.

Nye behandlingsformer for CMT som er RNA- og genbaserte viser svært lovende resultater i prekliniske studier. Genteknologi som har gitt transgene rotter og knock-out mus gir gode CMT-modeller. Dette er et godt grunnlag for videre testing, og det er sannsynlig at vi i fremtiden vil få se utprøving av nye genetisk baserte behandlingsmetoder for CMT-pasienter.

## Litteratur

Aarskog NK, Vedeler CA: Molekylærgenetisk diagnostikk av Charcot-Marie-Tooths sykdom og hereditære trykkpareser. Tidsskr Nor Lægeforen 2002, 4,122: 382-5

Bradley WG, Badger GJ, Tandan R, Fillyaw MJ, Young J, Fries TJ, Krusinski PB, Witarsa M, Boerman J, Blair CJ: Double-blind controlled trials of Cronassial in chronic neuromuscular diseases and ataxia. Neurology 1988, 38: 1731-9

Breien Benestad H, Laake P (red.): Forskningsmetode i medisin og biofag. Gyldendal, Oslo 2004, pp 37-135

Burns J, Ouvrier RA, Yiu EM, Joseph PD, Kornberg AJ, Fahey MC, Ryan MM: Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial. Neurology 2009, 8: 537-44

Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsk MA, Ullrich IH, Yeater RA: Resistance training exercise and creatine in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve 2004, 30: 69-76

Congia S, Tronci S, Ledda M, Porcella A, Coppola G: Low doses of TRH in amyotrophic lateral sclerosis and in other neurological diseases. Ital J Neurol Sci 1991, 12: 193-8

Dahl A, Skjeldal OH: Behandling i varmt klima for pasienter med nevromuskulære sykdommer. Tidsskr Nor Lægeforen 2004, 124:1795-8

Dyck PJ, Jaradeh S: Hereditary motor and sensory neuropathy with treatable extrapyramidal features. Arch Neurol 1992, 49(2): 175-8

Folkers K, Simonsen R: Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies. Biochimica et Biophysica Acta 1995, 1271: 281-6

Friis S, Vaglum P: Fra idé til prosjekt – En innføring i klinisk forskning. Tano Aschehoug Oslo 1999, pp159-68

Grandis M, Shy ME: Current Therapy for Charcot-Marie-Tooth disease. Current Treatment Options in Neurology 2005, 7: 23-31

Harvey RA, Champe PC, Ferrier DR: Biochemistry 3rd edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore 2005, pp 207-8

Herrmann DN: Experimental Therapeutics in Hereditary Neuropathies: The Past, the Present and the Future. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2008, 5: 507-15

Lorensen M (red.): Spørsmålet bestemmer metoden – Forskningsmetoder i sykepleie og andre helsefag. Universitetsforlaget, Oslo 1998, pp 191-2

Malterud K: Kvalitative metoder i medisinsk forskning. Tano Aschehoug, Oslo 1999, pp 30-7

Matjacic Z, Zupan A: Effects of dynamic balance training during standing and stepping in patients with hereditary sensory motor neuropathy. Disability and Rehabilitation, December 2006, 28(23): 1455-9

Mellgren SI, Vedeler C: Hereditære nevropatier. Tidsskr Nor Lægeforen 2003, 118,123: 2585-7

Pareyson D, Marchesi C: Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Neurology 2009, 8: 654-67

Pareyson D, Schenone A, Rizzuto N, Fabrizi GM, Santoro L, Padua L, Quattrone A, Vita G, Gemignani F, Visioli F, Solari A: CMT-TRIAAL (Ascorbic acid therapy for Charcot-Marie-Tooth 1A disease): baseline assessment. Journal of the Peripheral Nervous System 2008, 13: 25-6

Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, Robaglia-Schlupp A, Pellissier JF, Fontes M: Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. Nature Medicine 2004, 10: 396-401

Pearce J.M.S: Howard Henry Tooth (1856-1925). JNeurol 2000, 247:3-4

Refshauge KM, Raymond J, Nicholson G, Van den Holder PA: Night splinting does not increase ankle range of motion in people with Charcot-Marie-Tooth disease: a randomised controlled trial. Australian Journal of Physiotherapy 2006, 52: 193-9

Russell JW, Windebank AJ, Harper CM: Treatment of stable chronic demyelinating polyneuropathy with 3,4-diaminopyridine. Mayo Clin Proc 1995, 70: 532-9

Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, King WM, Freimer ML, Cedarbaum JM, Mendell JR. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. Neurology 2005, 65: 681-9

Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA: Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). Nature Medicine 2003, 12: 1533-7

Smith CA, Chetlin RD, Gutmann L, Yeater RA, Always SE: Effects of exercise and creatine on myosine heavy chain isoform composition in patients with Charcot-Marie-Tooth disease. Muscle Nerve 2006, 34: 586-94

Solari A, Laura M, Salsano E, Radice D, Pareyson D, CMT-TRIAAL Study Group: Reliability of clinical outcome measures in Charcot-Marie-Tooth disease. Official Journal of the World Muscle Society 2008, 18: 19-26

Young P, De Jonghe P, Stogbauer F, Butterfass-Bahloul T: Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease (Review). The Cochrane Library 2008, Issue I

Internettressurser:

[www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no)

[www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)

Andre ressurser:

UBO Bibliotek for medisin og helsefag: Oversikt over noen sentrale databaser på det biomedisinske området. Oktober 2006